

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-294526

(43)Date of publication of application : 23.10.2001

(51)Int.CI.

A61K 31/22
 A61K 31/351
 A61K 31/40
 A61K 31/4418
 A61K 31/47
 A61K 31/505
 A61P 3/10
 A61P 9/00
 A61P 13/00
 A61P 13/12
 A61P 17/06
 A61P 25/00
 A61P 25/28
 A61P 29/00
 A61P 31/00
 A61P 37/00
 A61P 43/00
 // C07D207/34
 C07D213/55
 C07D215/14
 C07D239/42
 C07D309/30

(21)Application number : 2001-033761

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 09.02.2001

(72)Inventor : SUGIYAMA YASUO
 ODAKA HIROYUKI
 NARUO KENICHI
 FUNATSU MASAMI
 IKETANI KAZUMASA
 SUZUKI YOSHIHARU

(30)Priority

Priority number : 2000038266 Priority date : 10.02.2000 Priority country : JP

(54) TNF-a INHIBITOR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a TNF-a inhibitor excellent in prophylactic and therapeutic effects on TNF-a related diseases such as inflammatory diseases and having sufficiently excellent properties as a medicine such as no found adverse effect.

SOLUTION: This TNF-a inhibitor comprises at least one of a compound selected from cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pravastain, itavastain and (+)-(3R,5S)-7-7[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methanesulfonylamo) pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxy-6(E)-heptenoic acid or salts thereof.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-294526

(P2001-294526 A)

(43) 公開日 平成13年10月23日(2001.10.23)

(51) Int. C1.⁷ 識別記号

A 61 K 31/22

31/351

31/40

31/4418

31/47

F I

A 61 K 31/22

31/351

31/40

31/4418

31/47

テーマコード(参考)

審査請求 未請求 請求項の数 8

O L

(全6頁)

最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-33761(P2001-33761)

(22) 出願日 平成13年2月9日(2001.2.9)

(31) 優先権主張番号 特願2000-38266(P2000-38266)

(32) 優先日 平成12年2月10日(2000.2.10)

(33) 優先権主張国 日本(J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 杉山 泰雄

兵庫県川西市大和東5丁目7番2号

(72) 発明者 小高 裕之

兵庫県神戸市北区桂木2丁目12番地12

(72) 発明者 成尾 憲一

兵庫県三田市南が丘1丁目1番2号

(72) 発明者 舟津 雅美

大阪府寝屋川市三井南町22-7

(74) 代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一(外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 TNF- α 抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 炎症性疾患などのTNF- α 関連疾患に対する予防・治療効果が優れており、かつ副作用が見られないなど、医薬として十分に優れた性質を有するTNF- α 抑制剤を提供する。

【解決手段】 セリバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、イタバスタチンおよび(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸より選ばれる化合物またはその塩の少なくとも一つを含有してなるTNF- α 抑制剤。

→ Starting の選択性と効率

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】セリバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、イタバスタチンおよび(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸より選ばれる化合物またはその塩の少なくとも一つを含有してなるTNF- α 抑制剤。

【請求項2】化合物がセリバスタチンである請求項1記載のTNF- α 抑制剤。

【請求項3】化合物がアトロバスタチンである請求項1記載のTNF- α 抑制剤。

【請求項4】TNF- α が関与する疾患の予防治療剤である請求項1記載のTNF- α 抑制剤。

【請求項5】抗炎症剤である請求項4記載のTNF- α 抑制剤。

【請求項6】セリバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、イタバスタチンおよび(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸より選ばれる化合物またはその塩の少なくとも一つを有効量投与することを特徴とするTNF- α 抑制方法。

【請求項7】TNF- α 抑制剤を製造するためのセリバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、イタバスタチンおよび(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸より選ばれる化合物またはその塩の使用。

【請求項8】セリバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、イタバスタチンおよび(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸より選ばれる化合物またはその塩の少なくとも一つを2. 5~1000 μ g/kg/day投与することを特徴とするTNF- α 抑制方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、セリバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、イタバスタチンおよび(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-

ヘプテン酸より選ばれる化合物またはその塩の少なくとも一つを含有し、TNF- α 関連疾患、例えば炎症性疾患などの予防・治療剤として有用なTNF- α 抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】TNF(腫瘍壊死因子)- α は、各種疾患において重要な役割を果たしていると考えられている。例えば炎症性疾患である慢性関節リウマチにおいては、TNF- α の産生が亢進し、これが関節組織の破壊をもたらすと考えられている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】炎症性疾患などの予防・治療効果が優れており、かつ副作用が見られないなど、医薬として十分に優れた性質を有するTNF- α 抑制剤の開発が切望されている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、(1)セリバスタチン(+)-(3R, 5S, 6E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2, 6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-3-ピリジル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸)、アトロバスタチン((β R, δ R)-2-(4-フルオロフェニル)- β , δ -ジヒドロキシ-5-イソプロピル-3-フェニル-4-(フェニルカルバモイル)ピロール-1-ヘプタン酸)、シンバスタチン(2, 2-ジメチルブタン酸

1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-(テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-1-ナフタレンカルバモイル)、プラバスタチン(1, 2, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ- β , δ , 6-トリヒドロキシ-2-メチル-8-(2-メチル-1-オキソブトキシ)-1-ナフタレンヘプタン酸)、イタバスタチン(ビス[(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸]および(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸より選ばれる化合物またはその塩の少なくとも一つを含有してなるTNF- α 抑制剤、(2)化合物がセリバスタチンである上記(1)記載のTNF- α 抑制剤、(3)化合物がアトロバスタチンである上記(1)記載のTNF- α 抑制剤、(4)TNF- α が関与する疾患の予防治療剤である上記(1)記載のTNF- α 抑制剤、(5)抗炎症剤である上記(4)記載のTNF- α 抑制剤、(6)セリバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、イタバスタチンおよび(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホ

40

50

ヘプテン酸より選ばれる化合物またはその塩の少なくとも一つを含有してなるTNF- α 抑制剤、(2)化合物がセリバスタチンである上記(1)記載のTNF- α 抑制剤、(3)化合物がアトロバスタチンである上記(1)記載のTNF- α 抑制剤、(4)TNF- α が関与する疾患の予防治療剤である上記(1)記載のTNF- α 抑制剤、(5)抗炎症剤である上記(4)記載のTNF- α 抑制剤、(6)セリバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、イタバスタチンおよび(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホ

ニルアミノ) ピリミジン-5-イル] -3, 5-ジヒドロキシ-6 (E) -ヘプテン酸より選ばれる化合物またはその塩の少なくとも一つを有効量投与することを特徴とするTNF- α 抑制方法、(7) TNF- α 抑制剤を製造するためのセリバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、イタバスタチンおよび(+)-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ) ピリミジン-5-イル] -3, 5-ジヒドロキシ-6 (E) -ヘプテン酸より選ばれる化合物またはその塩の使用、および(8) セリバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、イタバスタチンおよび(+)-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ) ピリミジン-5-イル] -3, 5-ジヒドロキシ-6 (E) -ヘプテン酸より選ばれる化合物またはその塩の少なくとも一つを2.5~100 μg/kg/day投与することを特徴とするTNF- α 抑制方法などに関する。

【0005】本発明に用いられるセリバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、イタバスタチンおよび(+)-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ) ピリミジン-5-イル] -3, 5-ジヒドロキシ-6 (E) -ヘプテン酸は、市販化合物または公知方法により得ることができ、例えば(+)-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ) ピリミジン-5-イル] -3, 5-ジヒドロキシ-6 (E) -ヘプテン酸はEP-521471記載方法で製造することができる。セリバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、イタバスタチンおよび(+)-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ) ピリミジン-5-イル] -3, 5-ジヒドロキシ-6 (E) -ヘプテン酸の塩としては、薬理学的に許容し得る塩、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、ならびにアルミニウム、アンモニウムなどとの塩が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例として

は、例えは塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えはギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えはアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えはアスパラ

ギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0006】本発明のTNF- α 抑制剤は、優れたTNF- α 抑制作用を有しており、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等)に対し、TNF- α が関与する疾患の予防および治療剤として安全に用いられる。ここで、TNF- α が関与する(TNF- α により誘発される)疾患とは、TNF- α の存在により発症し、TNF- α の抑制効果を介して治療される疾患である。このような疾患としては、例えは炎症性疾患〔例、網膜症、腎症、神経障

害、大血管障害等の糖尿病性合併症；慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、痛風性関節炎、骨膜炎等の関節炎；腰痛；痛風；手術・外傷後の炎症；腫脹の緩解；神經痛；咽頭炎；膀胱炎；肺炎；アトピー性皮膚炎；クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患；臓膜炎；炎症性眼疾患；肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患等〕、循環器系疾患

(例、狭心症、心筋梗塞、うつ血性心不全、汎発性血管内凝固症候群等)、糖尿病性腎症、喘息、アレルギー疾患、慢性閉塞性肺疾患、全身性エリテマトーデス、クロ

ーン病、自己免疫性溶血性貧血、乾癬、神経変性疾患

(例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症等)、中枢神経障害(例、脳出血

および脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊椎損傷、脳

浮腫、多発性硬化症等)、毒血症(例、敗血症、敗血症

性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、ト

キシンショック症候群等)、アジソン病、クロイツフェ

ルトーヤコブ病、ウイルス感染症(例、サイトメガロウ

イルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等

のウイルス感染症)、移植時の拒絶反応の抑制、透析低

40 血圧が挙げられる。

【0007】本発明のTNF- α 抑制剤は、単独で治療

のために使用されてもよく、またはその他の脂質低下薬

またはコレステロール低下薬、心筋保護薬、冠動脈疾患

治療薬、糖尿病治療薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフロ

ーゼ症候群治療薬または慢性腎不全治療薬を含む他の医

薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらの化

合物は非経口投与の他、経口製剤として投与されるこ

とが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態

で投与されてもよい。またこの場合の可能な組み合わせ

50 成分として例えは、次のような薬剤が挙げられる。

糖尿病治療薬：キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシリコン、デアメリンS、イスジリン類；

甲状腺機能低下症治療薬：乾燥甲状腺（チレオイド）、レボチロキシンナトリウム（チラージンS）、リオチロニジンナトリウム（サイロニン、チロミン）；

ネフローゼ症候群治療薬：通常、第一選択として採用されるステロイド療法には、プレドニゾロン（プレドニン）、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソル・メドロール）、ベタメタゾン（リンデロン）等が用いられる。又抗凝固療法にはジピリダモール（ペルサンチン）、塩酸ジラゼブ（コメリアン）、チロピジン、クロビドグレル、Xa阻害剤等の抗血小板薬が用いられる；

慢性腎不全治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネットロン）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラブリル（レニベース））及びCa拮抗薬（マニジピン）、 α 受容体遮断薬などと組み合わせて、投与する際、好ましくは経口投与で使用し得る。〕

【0008】さらに、本発明のTNF- α 抑制剤は血栓形成の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の下記治療薬と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）、Xa阻害薬〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ（アンツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（ブレタール）、 GPIIb/IIIa拮抗薬（レオプロ）〕

冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、硝酸剤

心筋保護薬：心臓ATP-K用口薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬

本発明のTNF- α 抑制剤は経口的に、あるいは非経口的に、注射、点滴、吸入法、直腸投入、あるいは局所投与により用いることができ、そのまま、あるいは医薬品組成物の製剤（例えば、粉末、顆粒、錠剤、ピル剤、カプセル剤、注射剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤など）として用いることができる。例えば本発明で用いられる有効成分の化合物または以上の化合物を組合せ混合または併用で必要に応じて医薬として許容される担体（アジュバント剤、賦形剤、補形剤及び／又は希釈剤など）と混合して用いることができる。

【0009】本発明のTNF- α 抑制剤は製剤化に一般

的に用いる手段に従って製剤化することができる。かかる製剤は通常活性成分を賦形剤、希釈剤、担体等の添加剤と混合／練合することにより製造することができる。

本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注

射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適當な分散化剤または湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製されうる。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液な

- 10 どの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であつてよい。使用することのできるベーヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リングル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も含められる。直腸投与用の座剤は、その薬物と適當な非刺激性の賦形剤、例えば、ココアバターやポリリチレンゴリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造されるこ

とができる。

- 【0010】経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したもののがあげられる。そのような剤型の製剤は、活性成分化合物と、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖（ラクトース）、セルロース糖、マンニトール（D-1マニトール）、マルチトール、デキストラン、デンプン類（例、コーンスターク）、微結晶セルロース、寒天、アルギメント類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド類とを混合及び／又は練合することにより製造することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン酸などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤（例、クロスカルメロースナトリウム）、結合剤（例、ヒドロキシプロピルセルロース）、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤及びピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水及び必要により添加物を含んでよい。これら経口用液剤は、活性成分化合物と不活

性希釈剤、及び必要により他の添加剤を混合する等慣用方法に従い製造することができる。本発明の製剤においては、剤形にもよるが、通常0.01～9.9W%、好ましくは0.1～9.0W%、通常0.5～5.0W%の本発明における活性成分化合物を配合するのがよい。

【0011】投与量は、年令、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明のセリバスタチン、アトロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、イタバスタチンおよび(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸より選ばれる化合物またはその塩の少なくとも一つを含有してなるTNF- α 抑制剤の1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、高脂血症予防・治療剤として使用する場合、成人(体重約60kgとして)1日当たりの投与量は、経口剤の場合、有効成分として約1～500mg、好ましくは約10～200mgであり、非経口剤の場合、有効成分として約0.1～100mg、好ましくは約1～50mg、通常約1～20mgであり、より具体的に示すと、経口剤としてセリバスタチンは0.15～0.30mg、アトロバスタチンは1.0～6.0mg、シンバスタチンは5～10mg、プラバスタチンは1.0～2.0mg、イタバスタチンは1～4mg、および(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸は1～40mgである。この範囲では何ら毒性は見られない。

【0012】また、TNF- α 抑制剤として使用する場合、成人(体重約60kgとして)1日当たりの投与量は、経口剤の場合、有効成分として約0.15～6.0mg(2.5～1000 μ g/kg/day)、好ましくは約0.15～3.0mg(2.5～500 μ g/kg/day)であり、非経口剤の場合、有効成分として約0.1～3.0mg(1.6～500 μ g/kg/day)、好ましくは約0.1～2.0mg(1.6～333 μ g/kg/day)、通常約0.1～1.0mg(1.6～166 μ g/kg/day)であり、この範囲では何ら毒性は見られない。ここでTNF- α 抑制剤としては、成人(体重約60kgとして)1日当たり20mg未満の投与量で高脂血症予防・治療に用いられるものが挙げられ、なかでも10mg未満の投与量で高脂血症予防・治療に用いられるもの、好ましくは5mg未満の投与量で高脂血症予防・治療に用いられるもの、より好ましくは1mg未満の投与量で高脂血症予防・治療に用いられるものが挙げられる。

【0013】本発明の化合物によるTNF- α 抑制効果は、例え文献公知の方法(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 291(2), 680-687, (1999))に示すような通常行われる試験によって容易に観察することができる。

【0014】

【発明の実施の形態】以下に、参考例を掲げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【実施例】参考例1

セリバスタチン20.5g、乳糖16160gおよびカルボキシメチルセルロースカルシウム(カルメロースカルシウム)540gを流動造粒乾燥機(パウレック社製)に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース450gを溶解した水溶液7500gをスプレーして、造粒末を得る。得られる造粒末16820gをカッターミル(昭和化学機械工作所製)を通し、整粒末とする。得られる整粒末16530gとカルメロースカルシウム513gおよびステアリン酸マグネシウム57gをタンブラー混合機(昭和化学機械工作所製)を用いて混合末とし、この混合末16800gを打錠機(菊水製作所製)により打錠し、1錠あたりセリバスタチンを0.15mg含有する下記組成の錠剤140,000錠を得る。

錠剤1錠あたりの組成(単位:mg):

1) セリバスタチン	0.15
2) 乳糖	109.25
3) カルメロースカルシウム	7.2
4) ヒドロキシプロピルセルロース	3.0
5) ステアリン酸マグネシウム	0.4
計	120.0

【0015】参考例2

参考例1と同様にして、1錠あたりアトロバスタチンを33.1mg含有する下記組成の錠剤140,000錠を得る。

錠剤1錠あたりの組成(単位:mg):

1) アトロバスタチン	33.06
2) 乳糖	76.34
3) カルメロースカルシウム	7.2
4) ヒドロキシプロピルセルロース	3.0
5) ステアリン酸マグネシウム	0.4
計	120.0

【0016】参考例3

参考例2と同様にして、1錠あたりセリバスタチンを0.3mg含有する下記組成の錠剤140,000錠を得る。

錠剤1錠あたりの組成(単位:mg) :

1) セリバスタチン	0.3
2) 乳糖	109.1
3) カルメロースカルシウム	7.2
4) ヒドロキシプロピルセルロース	3.0
5) ステアリン酸マグネシウム	0.4
計	120.0

【0017】実験例1

TNF- α 抑制作用の測定法(in vitro)

文献公知の方法(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 291(2), 680-687, (1999))に従い行う。すなわち、ラット、マウス、イヌ、ヒトなどの末梢血をヘパリン採血した後、遠心法により RPMI 1640培地などの培養メディアを用いて数回洗浄後、末梢単核球を得る。得られた末梢単核球を再び牛胎児血清を含む培養メディアに適切な細胞濃度になるように浮遊させた後、平底96穴培養プレートなどの培養器材を用いて37°Cで培養する。その際、化合物を添加しない細胞培養も実施しておく。培養開始1~24時間後、培養上清を採取する。それら培養上清中に含まれるTNF- α 量をELISA法またはバイオアッセイ法により測定することにより、化合物のTNF- α 抑制作用を測定する*

*ことができる。なお、本測定には、THP-1細胞などのTNF- α を産生する株化細胞を用いても実施可能である。

【0018】実験例2

TNF- α 抑制作用の測定法(in vivo)

文献公知の方法(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 291(2), 680-687, (1999))に従い行う。すなわち、ラット、マウス、イヌなどの実験動物に化合物を経口、皮下、腹腔内または静脈内投与などの何れか一つの方法で投薬する。30分~5時間経過後、適切な量のリポポリサッカライドを皮下または腹腔内または静脈内投与する群とリポポリサッカライドを投与しない群を作製する。さらに、30分~3時間経過後、適切な方法で血漿を採取し、その血漿中に含まれるTNF- α 量をELISA法またはバイオアッセイ法により測定することにより、化合物のTNF- α 抑制作用を測定することができる。

【0019】

【発明の効果】本発明のTNF- α 抑制剤は、優れたTNF- α 抑制作用を有し、TNF- α 関連疾患、例えば炎症性疾患などの予防・治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. 7 識別記号

A 61 K	31/505
A 61 P	3/10
	9/00
	13/00
	13/12
	17/06
	25/00
	25/28
	29/00
	31/00
	37/00
	43/00
// C 07 D	1 1 1
207/34	
213/55	
215/14	
239/42	
309/30	

F I

テーマコード(参考)

A 61 K	31/505
A 61 P	3/10
	9/00
	13/00
	13/12
	17/06
	25/00
	25/28
	29/00
	31/00
	37/00
	43/00
C 07 D	1 1 1
207/34	
213/55	
215/14	
239/42	Z
309/30	D

(72) 発明者 池谷 一景

奈良県生駒郡斑鳩町服部2丁目10-8

(72) 発明者 鈴木 善晴

大阪府吹田市山田南50番 B-303号